

La terapia combinada puede ser tan efectiva como la terapia antirretroviral de alta eficacia en el control de la carga viral en niños con un sistema inmunitario conservado

S. Resino¹, B. Larrú², J.M. Bellón¹, M.I. de José², J.A. León³, J.T. Ramos⁴, M.L. Navarro⁵, M.A. Muñoz-Fernández¹

¹Laboratorio de Inmuno-Biología Molecular. Hospital General Universitario «Gregorio Marañón».

²Departamento de Pediatría. Hospital Universitario «La Paz». Madrid. ³Departamento de Pediatría. Hospital Universitario «Virgen del Rocío». Sevilla. ⁴Departamento de Pediatría. Hospital Universitario «12 de Octubre».

⁵Departamento de Pediatría. Hospital General Universitario «Gregorio Marañón». Madrid

Resumen

Objetivo: Comparar la efectividad de la terapia combinada (TC) y del tratamiento antirretroviral de alta eficacia (TARGA) en el control de la replicación viral en una cohorte de niños infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) con un sistema inmunitario relativamente conservado.

Material y métodos: Realizamos un estudio observacional en 21 niños infectados verticalmente por el VIH-1 con terapia antirretroviral (TAR), comparando la efectividad de la TC y del TARGA, en el control de la carga viral (CV) plasmática.

Principales variables evaluadas: Las principales variables medidas fueron la presencia de carga viral indetectable (<400 copias/mL) y el desarrollo de fracasos virológicos tras alcanzar una CV indetectable con rebotes de CV (>400 y/o >5.000 copias/mL).

Resultados: Los niños con TARGA alcanzaban CV indetectables más precozmente. La media de tiempo para alcanzar CV indetectable fue de $8,1 \pm 3,7$ meses en el grupo de TC y de $2,9 \pm 0,2$ meses en el grupo con TARGA ($p < 0,05$). No obstante, ambos grupos presentaban rebotes de CV en tiempos similares. Todos los niños del grupo de TC y 9 de los niños con TARGA presentaron aumentos de CV >400 copias/mL. El tiempo medio para el aumento de CV >400 y CV >5.000 copias/mL fue similar en ambos grupos ($p > 0,05$). Ocho niños del grupo de la TC y 6 del grupo con TARGA presentaron un rebote de CV >5.000 copias/mL. En ninguno de los dos grupos hubo reducción en el porcentaje de CD4⁺, que se mantuvo elevado durante todo el seguimiento. El porcentaje de niños con CV <5.000 copias/mL fue similar en ambos grupos.

Conclusiones: Nuestro estudio muestra que la TC puede ser tan efectiva como el TARGA en niños infectados por el VIH con un sistema inmunitario relativamente conservado.

Abstract

Title: Combination therapy can be as effective as highly active antiretroviral therapy in controlling viral load in children with a preserved immune system

Objective: To compare the effectiveness of combination therapy (CT) and highly active antiretroviral therapy (HAART) in the control of viral replication in a group of HIV-1-infected children with a relatively preserved immune system.

Design and setting: For this purpose, we carried out an observational study in 21 vertically HIV-1-infected children on ART, comparing the effectiveness of CT and HAART regimens in the control of plasma viral load (VL).

Main outcome measures: The outcome variables were undetectable VL (uVL; VL <400 copies/mL) and virological failure after uVL with a rebound of VL (VL >400 copies/mL; VL >5,000 copies/mL).

Results: The children on HAART achieved uVL at earlier time points. The median time required to achieve uVL was 8.1 ± 3.7 months in the CT group and 2.9 ± 0.2 months in the HAART group ($p < 0.05$). However, both groups attained VL rebound at similar time points. All the children of the CT group and 9 children of the HAART group had a rebound of VL over >400 copies/mL. The median time to a rebound of VL >400 and VL >5,000 copies/mL were similar in the two groups of children ($p > 0.05$). Eight children in the CT group and 6 children in the HAART group presented a rebound of VL over 5,000 copies/mL. In the CT group and HAART group, there was no reduction of the mean %CD4⁺, which remained high throughout the follow-up period. The percentage of HIV children with VL <5,000 copies/mL was similar in the two groups.

Conclusions: The present study suggests that CT may be just as effective as HAART in children with a relatively preserved immune system.

Palabras clave

Virus de la inmunodeficiencia humana, carga viral, tratamiento antirretroviral de alta eficacia, terapia combinada

Keywords

Human immunodeficiency virus, viral load, highly active antiretroviral therapy, combination therapy

Introducción

El principal objetivo del tratamiento antirretroviral (TAR) es mantener la máxima supresión de la replicación viral¹, aspecto clave para evitar el desarrollo de cuasiespecies virales con resistencia a fármacos antirretrovirales y el consiguiente fracaso terapéutico². Sin embargo, el uso de tratamiento antirretroviral de alta eficacia (TARGA) también conlleva importantes limitaciones como la falta de cumplimiento o los graves efectos secundarios³, que en ocasiones pueden precipitar el fracaso terapéutico y el desarrollo de resistencias en el virus³. Además, todos los fármacos TAR eventualmente fracasan en el control virológico, por lo que es preciso realizar cambios terapéuticos. Por tanto, la introducción precoz en las combinaciones terapéuticas de fármacos, como los inhibidores de proteasa (IP), puede reducir el arsenal terapéutico disponible, impidiendo su uso posterior cuando se hayan desarrollado resistencias⁵.

Los pacientes con una infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) moderada podrían beneficiarse de la terapia combinada (TC) con un menor número de fármacos. La TC en niños sin tratamiento previo con una infección por el VIH no avanzada se ha relacionado con una menor toxicidad y un mejor cumplimiento, y ha demostrado ser relativamente segura, logrando un mejor control virológico a corto y medio plazo y preservando futuras opciones terapéuticas⁶. No obstante, no hay en la actualidad ningún estudio comparativo sobre la eficacia de TC y TARGA en el mismo grupo de niños con un sistema inmunitario conservado. Por tanto, presentamos aquí un estudio observacional realizado en niños con TAR, que compara la efectividad de la TC y el TARGA en el control de la carga viral (CV) plasmática.

Material y métodos

Se incluyó a 21 niños infectados verticalmente por el VIH-1 en un estudio observacional llevado a cabo en los departamentos de pediatría de los hospitales «Gregorio Marañón», «12 de Octubre» y «Carlos III» de Madrid, y «Virgen del Rocío» de Sevilla, entre junio de 1997 y enero de 2002.

Se consideró que el momento de inclusión en el estudio era cuando los niños comenzaban un TAR eficaz (TC o TARGA). Los criterios de inclusión fueron: a) niños infectados verticalmente por el VIH-1 en TAR (TC o TARGA), y b) tener un recuento de células CD4⁺ >25% durante el año previo a la entrada en el estudio, en el momento de inicio del estudio y cuando se alcanzó una CV indetectable. La adherencia de los pacientes al tra-

tamiento fue evaluada mediante un cuestionario solicitado a los pediatras que trataban a los niños, así como por el hecho de alcanzar CV indetectables durante el seguimiento. Una CV <400 copias/mL se consideró el umbral para definir CV indetectable.

Se siguieron las guías de los Centers for Disease Control^{7,8} para la clasificación clínica y para escoger los regímenes terapéuticos empleados. La respuesta a la terapia se evaluó cada 3-6 meses mediante una consulta clínica, y la determinación seriada del porcentaje de linfocitos T CD4⁺, CD8⁺ y CV según las guías publicadas⁸. El recuento de linfocitos T fue realizado mediante citometría de flujo (Becton-Dickinson Immunocytometry Systems, San José, CA, Estados Unidos). El ARN del VIH-1 fue medido en plasma mediante un método cuantitativo de reacción en cadena de la polimerasa por transcriptasa inversa (RT-PCR) (Amplicolor monitor, Roche Diagnostic Systems, Branchburg, NJ, Estados Unidos).

Terapias antirretrovirales

Los niños infectados por el VIH-1 fueron seleccionados retrospectivamente según el protocolo de TAR que habían recibido durante el seguimiento, y se clasificaron en 2 grupos:

- Grupo TC (niños en terapia combinada): 11 niños que habían recibido tratamiento con 2 inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósido (NRTI). Los regímenes TAR empleados incluían AZT + ddl (n= 4), 3TC + d4T (n= 3), 3TC + ddl (n= 2), d4t + ddl (n= 1) y AZT + 3TC (n= 1).
- Grupo TARGA (niños en terapia antirretroviral de alta eficacia): 10 niños que habían recibido tratamiento con 2 NRTI y al menos un inhibidor de la proteasa (IP). Los regímenes TAR empleados durante el periodo de estudios fueron: 2NA + saquinavir (n= 1), 2NA + indinavir (n= 1), 2NA + nelfinavir (n= 5), 2NA + nevirapine (n= 1), 2NA + amprenavir (n= 1) y 1NA + nelfinavir + nevirapine (n= 1).

Análisis estadístico

La variable de exposición fue el régimen de TAR empleado (TC o TARGA). Las variables evaluadas fueron alcanzar <400 copias/mL y presentar un fracaso virológico con un rebote de CV. Se consideraron rebotes de CV unos valores >400 copias/mL y >5.000 copias/mL. Se realizó un análisis de Kaplan-Meier y un modelo de riesgos proporcionales de Cox. Los niños infectados por el VIH fueron seguidos desde el momento basal hasta la primera CV indetectable, y posteriormente, hasta alcanzar de nuevo una CV detectable o la última CV disponible. Las diferencias en las características entre ambos grupos fueron analizadas mediante el test de la U de Mann-Whitney.

Resultados

Las características clínicas, inmunológicas y virológicas de ambos grupos previas a la determinación basal y en el momento de inicio del estudio (cuando se alcanzó una CV indetectable) se resumen en la tabla 1. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en el recuento de células CD4⁺ y CD8⁺, edad y niveles de CV en el momento basal.

La curva de Kaplan-Meier en la figura 1 representa la proporción de niños infectados por el VIH con un descenso de CV menor de 400 copias/mL y el posterior aumento de CV mayor de 400 copias/mL y por encima de 5.000 copias/mL. Durante el periodo de seguimiento, todos los niños alcanzaron CV indetectables. Los niños que seguían regímenes HAART alcanzaron CV indetectables más precozmente. La media de tiempo para alcanzar una CV indetectable fue de 9,8 ± 2,7 meses en el grupo de TC (intervalo de confianza [IC] del 95%, 4,5-15,2) y de 2,7 ± 1,4 meses en el grupo de TARGA (IC del 95%, 0-5,5) (figura 1a).

Los niños en el grupo de TARGA tenían una proporción relativa de 20,4 para alcanzar una CV indetectable (IC del 95%, 3,8-109,1); por tanto, la probabilidad de alcanzar una CV indetectable fue 5 veces mayor en el grupo de TARGA que en el grupo de TC.

Ambos grupos presentaron rebotes de CV en momentos similares (figura 1b). Todos los niños del grupo de TC y 9 niños del grupo de TARGA presentaron aumentos de CV por encima de las 400 copias/mL. La media de tiempo de los rebotes de CV >400 copias/mL fue similar en ambos grupos de niños, sin diferencias estadísticamente significativas. Ocho niños en el grupo de TC y 6 en el grupo TARGA presentaron un aumento de CV mayor de 5.000 copias/mL (figura 1c). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

Los valores medios de log₁₀ CV y porcentaje de células CD4⁺ en sangre periférica fueron analizados en los meses 0, 3, 6, 9, 12, 15, 18 y 24 de seguimiento, tras alcanzar CV indetectable (momento basal). En el grupo de TC y en el grupo de TARGA no

TABLA 1

Parámetros inmunológicos y virológicos y características del tratamiento antirretroviral de los niños infectados por el VIH

Características	TC	TARGA
Niños VIH-1 (n)	11	10
Antes del momento basal		
Protocolo TAR previo al momento basal		
Sin tratamiento previo	3	3
MT	8	1
TC	0	6
TARGA	0	0
Cambios en TAR previos al momento basal (a)		
1 cambio	3	3
2 cambios	3	1
3 cambios	1	3
≥4 cambios	1	0
Número de fármacos antes del momento basal (a)		
1	4	1
2	1	2
3	3	4
Momento basal (antes de entrar en el estudio)		
Edad (años)	6,2 ± 1,07 (3,2-14,6)	4,9 ± 1,3 (0,5-11,9)
Pacientes con sida	3 (27,2%)	2 (20%)
Características inmunológicas y virológicas		
Células T CD4 ⁺ (%)	43,4 ± 3,0 (28-62)	36,1 ± 2,9 (18,3-45,3)
Células T CD8 ⁺ (%)	31,6 ± 2,6 (12,5-45,4)	33,2 ± 4,5 (3,6-51)
CV (copias/mL)	4,37 ± 0,24 (3,47-5,80)	4,03 ± 0,34 (2,77-5,93)

Los valores se expresan como media ± error estándar (mínimo, máximo) y absoluto (porcentaje). TAR: tratamiento antirretroviral; MT: niños en monoterapia; TC: niños en terapia combinada; TARGA: tratamiento antirretroviral de alta eficacia; CV: carga viral. El momento basal se definió como el momento en el que alcanzan una carga viral indetectable. (a): análisis dentro del grupo de niños infectados por el VIH previamente tratados.

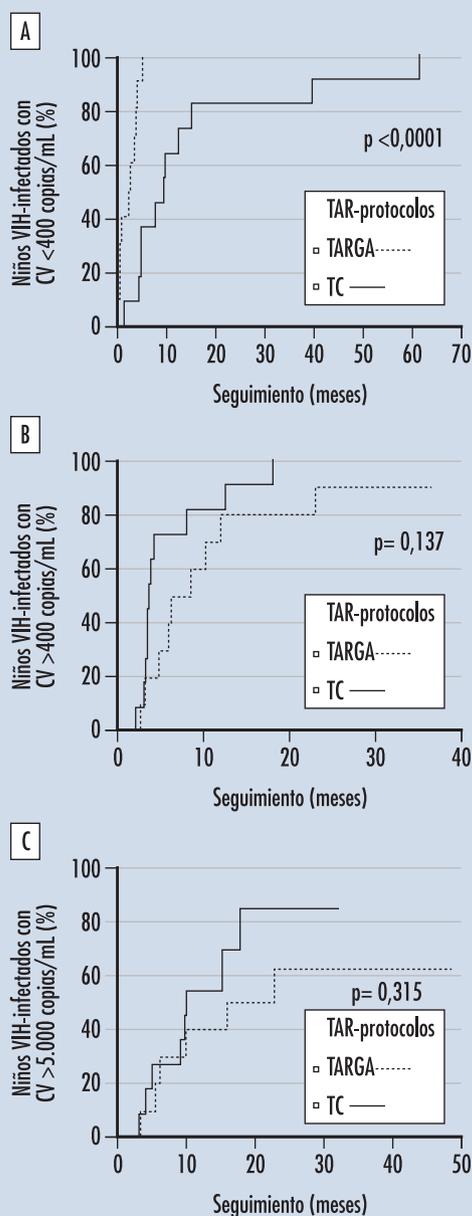


Figura 1. La curva de Kaplan-Meier describe la proporción de niños infectados por el VIH que alcanzan una CV <400 copias/mL tras TAR (A), rebotes de CV >400 copias/mL (B) y >5.000 copias/mL (C) tras alcanzar una CV indetectable

hubo disminución del valor medio del porcentaje de células CD4⁺, cuyo recuento permaneció elevado durante todo el periodo de seguimiento (figura 2a). Sin embargo, el log₁₀ CV aumentó durante el seguimiento, disminuyendo el porcentaje de niños con CV indetectable en el grupo de TC (figura 2b). En

este grupo el descenso fue mayor que en el grupo TARGA (figura 2c). No obstante, el porcentaje de niños infectados por el VIH con CV <5.000 copias/mL fue similar en ambos grupos (figura 2d).

Discusión

El manejo de los niños infectados por el VIH continúa siendo un gran reto para los médicos. La práctica clínica habitual se centra en la supresión precoz de la CV. El TARGA ha demostrado ser efectivo al conseguir beneficios clínicos⁹⁻¹¹, logrando una marcada supresión de la CV y un aumento de las células CD4⁺ en niños¹²⁻¹⁴. Sin embargo, las últimas guías han cuestionado los principios de las recomendaciones clásicas para un tratamiento precoz y agresivo, proponiendo un manejo inicial más moderado⁴.

El control de la replicación del VIH puede observarse en pacientes que reciben TARGA. Los pacientes sin tratamiento previo para regímenes TARGA generalmente logran un control de la replicación viral cuando mantienen un sistema inmunitario conservado¹⁵. El inicio de una pauta TARGA en un estadio precoz de la infección por el VIH induce una normalización sistémica cuantitativa de las células CD4⁺, una recuperación parcial de los linfocitos efectores específicos frente al VIH y una supresión efectiva y sostenida de la replicación viral¹⁶. Además, los modelos experimentales de vacunas frente al VIH en monos han demostrado que logran potenciar la respuesta de linfocitos T citotóxicos, estabilizar los recuentos de células CD4⁺, preservar las respuestas específicas de los linfocitos CD4⁺ frente al virus y reducir la carga viral a límites indetectables sin evidencia de manifestaciones clínicas ni mortalidad¹⁷. Por tanto, un sistema inmunitario preservado puede ser esencial para alcanzar el control de la replicación viral.

Este estudio sugiere que la TC puede ser tan efectiva como el TARGA en niños con un sistema inmunitario conservado. Sin embargo, nuestros resultados tienen varias limitaciones, fundamentalmente el pequeño tamaño muestral y los estrictos criterios de inclusión, que de algún modo restringen nuestras conclusiones y la validez externa.

En este estudio, nosotros demostramos una supresión viral mantenida en todos los niños. Tanto el grupo de TC como el grupo TARGA alcanzaron una CV indetectable en el mismo momento. A pesar del mantenimiento de la CV indetectable durante el seguimiento en el grupo de TC, no consideramos que éste sea un hallazgo muy significativo porque los linfocitos T CD4⁺ prácticamente no disminuyeron durante el mismo periodo de seguimiento y el porcentaje de niños con CV <5,000 copias/mL fue similar en ambos grupos.

La TC logra una supresión de la CV más despacio que los regímenes TARGA; no obstante, otorga mayores beneficios globales al paciente debido al menor número de fármacos empleados, el menor coste, un mayor cumplimiento con el TAR y una mejor calidad de vida. Esto es particularmente importante

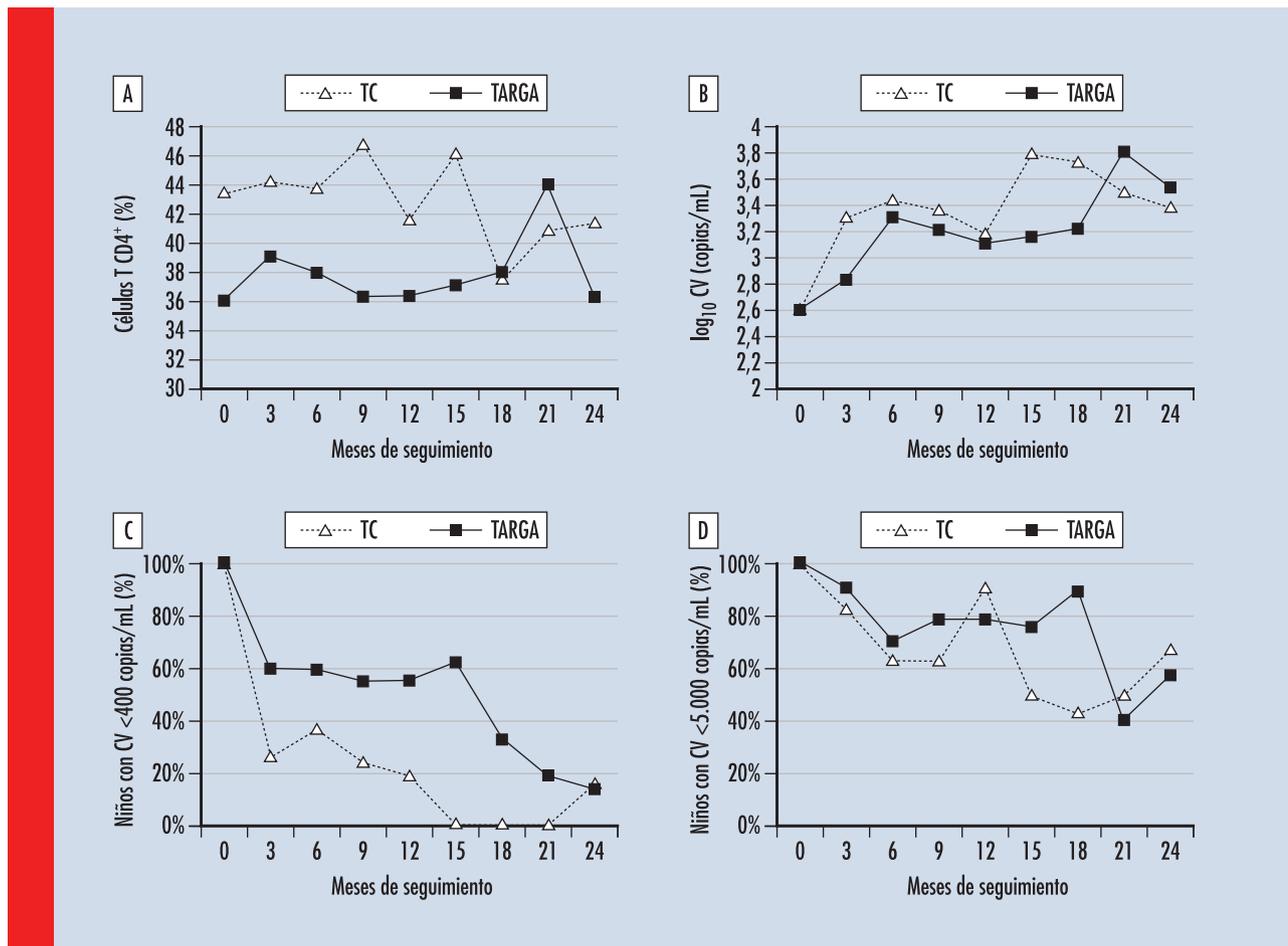


Figura 2. Evolución de la CV y los linfocitos CD4⁺ en sangre periférica en los diferentes grupos de niños infectados por el VIH según el régimen TARGA empleado

en estos pacientes, ya que han alcanzado una esperanza de vida más larga y son sometidos a numerosos cambios de medicación a lo largo de su vida. Una demora en la introducción de ciertos fármacos preserva un arsenal terapéutico mayor para el futuro y reduce considerablemente la aparición de resistencias, la toxicidad a largo plazo y las anomalías metabólicas^{18,19}.

Nuestro estudio podría tener algunas limitaciones debido a que el TAR no fue aleatorizado, y la selección del régimen terapéutico, el manejo de la toxicidad y la determinación de fracaso virológico fueron realizados por los clínicos. Además, los pacientes estaban tomando diferentes combinaciones terapéuticas, con distinta composición, introduciendo heterogeneidad y otras variables. Asimismo, el cumplimiento terapéutico fue difícil de evaluar.

Por tanto, teniendo en cuenta nuestros resultados, proponemos un abordaje más cauteloso, centrado en el paciente, para niños con un sistema inmunitario conservado. Se precisan nue-

vos estudios basados en nuevas estrategias terapéuticas, como el retraso en el inicio de la terapia, los regímenes que preserven los IP u otras familias de fármacos, interrupciones guiadas del TAR, modificaciones en la terapia y los tratamientos inmunológicos. Por tanto, éste puede ser el momento adecuado para reevaluar el abordaje de los pacientes infectados por el VIH asintomáticos.

Agradecimientos

Este estudio recibió financiación de la Fundación para la Investigación Sanitaria (FIS) del Ministerio de Sanidad y Consumo (PI040883, PI052479, PI052472, PI052411), Plan Nacional de Salud (SAF 2003-09209, SAF-2004-06778), Red Temática Cooperativa de investigación en SIDA (RIS G03/173) del FIS, y Red Temática Cooperativa de investigación en Genética (RIG C03/07) del FIS.

Salvador Resino recibe financiación del FIS (CP04/00090). ■

Bibliografía

1. Carpenter CC, Cooper DA, Fischl MA, Gatell JM, Gazzard BG, Hammer SM, et al. Antiretroviral therapy in adults: updated recommendations of the International AIDS Society-USA Panel. *JAMA*. 2000; 283: 381-390.
2. Gallego O, Ruiz L, Vallejo A, Clotet B, Leal M, Soriano V. Rate of virological treatment failure and frequencies of drug resistance genotypes among human immunodeficiency virus-positive subjects on antiretroviral therapy in Spain. *J Clin Microbiol*. 2002; 40: 3.865-3.866.
3. Mallal SA, John M, Moore CB, James IR, McKinnon EJ. Contribution of nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors to subcutaneous fat wasting in patients with HIV infection. *AIDS*. 2000; 14: 1.309-1.316.
4. CDC. Guidelines for using antiretroviral agents among HIV-infected adults and adolescents. Recommendations of the Panel on Clinical Practices for Treatment of HIV. *MMWR Recomm Rep*. 2002; 51: 1-55.
5. Yeni PG, Hammer SM, Carpenter CC, Cooper DA, Fischl MA, Gatell JM, et al. Antiretroviral treatment for adult HIV infection in 2002: updated recommendations of the International AIDS Society-USA Panel. *JAMA*. 2002; 288: 222-235.
6. De Mendoza C, Ramos JT, Ciria L, Fortuny C, Garcia FJ, De Jose MI, et al. Efficacy and safety of stavudine plus didanosine in asymptomatic HIV-infected children with plasma HIV RNA below 50,000 copies per milliliter. *HIV Clin Trials*. 2002; 3: 9-16.
7. CDCP. 1994 Revised classification system for human immunodeficiency virus infection in children less than 13 years of age. *MMWR CDC Surveill Summ*. 1994; 43: 1-10.
8. CDCP. Guidelines for use of antiretroviral agents in pediatric HIV infection. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1998; 47: 1-43.
9. Van Rossum AM, Niesters HG, Geelen SP, Scherpbier HJ, Hartwig NG, Weemaes CM, et al. Clinical and virologic response to combination treatment with indinavir, zidovudine, and lamivudine in children with human immunodeficiency virus-1 infection: a multicenter study in the Netherlands. On behalf of the Dutch Study Group for Children with HIV-1 infections. *J Pediatr*. 2000; 136: 780-788.
10. Autran B, Carcelain G, Li TS, Blanc C, Mathez D, Tubiana R, et al. Positive effects of combined antiretroviral therapy on CD4⁺ T cell homeostasis and function in advanced HIV disease. *J Med Chem*. 1997; 40: 2.164-2.176.
11. Rutstein RM, Feingold A, Meislich D, Word B, Rudy B. Protease inhibitor therapy in children with perinatally acquired HIV infection. *AIDS*. 1997; 11: 107F-111F.
12. Borkowsky W, Stanley K, Douglas SD, Lee S, Wiznia A, Pelton S, et al. Immunologic response to combination nucleoside analogue plus protease inhibitor therapy in stable antiretroviral therapy-experienced human immunodeficiency virus-infected children. *J Infect Dis*. 2000; 182: 96-103.
13. Wintergerst U, Hoffmann F, Solder B, Notheis G, Petropoulou T, Eberle J, et al. Comparison of two antiretroviral triple combinations including the protease inhibitor indinavir in children infected with human immunodeficiency virus. *Pediatr Infect Dis J*. 1998; 17: 517-518.
14. Mueller BU, Nelson RP Jr, Sleasman J, Zuckerman J, Heath-Chiozzi M, Steinberg SM, et al. A phase I/II study of the protease inhibitor ritonavir in children with human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis*. 1998; 177: 557-564.
15. Clerici M, Seminari E, Maggiolo F, Pan A, Migliorino M, Trabattini D, et al. Early and late effects of highly active antiretroviral therapy: a 2 year follow-up of antiviral-treated and antiviral-naive chronically HIV- infected patients. *AIDS*. 2002; 16: 1.767-1.773.
16. Bart PA, Rizzardi GP, Tambussi G, Chave JP, Chapuis AG, Graziosi C, et al. Immunological and virological responses in HIV-1-infected adults at early stage of established infection treated with highly active antiretroviral therapy. *AIDS*. 2000; 14: 1.887-1.897.
17. Barouch DH, Santra S, Schmitz JE, Kuroda MJ, Fu TM, Wagner W, et al. Control of viremia and prevention of clinical AIDS in rhesus monkeys by cytokine-augmented DNA vaccination. *Science*. 2000; 290: 486-492.
18. Amaya RA, Kozinetz CA, McMeans A, Schwarzwald H, Kline MW. Lipodystrophy syndrome in human immunodeficiency virus-infected children. *Pediatr Infect Dis J*. 2002; 21: 405-410.
19. Arpadi SM, Cuff PA, Horlick M, Wang J, Kotler DP. Lipodystrophy in HIV-infected children is associated with high viral load and low CD4⁺ -lymphocyte count and CD4⁺ -lymphocyte percentage at baseline and use of protease inhibitors and stavudine. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2001; 27: 30-34.